

· 论著 ·

正常同型半胱氨酸绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的阈值研究

卢然¹, 吴春艳¹, 许海娜¹, 安苗苗², 吴宝勤², 赖俊², 冉利梅^{1, 2*}

1.550025 贵州省贵阳市, 贵州医科大学公共卫生与健康学院 环境污染与疾病监控教育部重点实验室

2.550004 贵州省贵阳市, 贵州医科大学附属医院健康管理中心

* 通信作者: 冉利梅, 主任医师; E-mail: ranlimei@yeah.net

【摘要】 背景 颈动脉斑块是临床颈动脉粥样硬化的重要早期预测信号, 同型半胱氨酸(Hcy)与颈动脉斑块之间的联系已被公认, 但目前对绝经后中老年女性 Hcy 与颈动脉斑块的相关性尚无明确的定论。**目的** 分析绝经后中老年女性 Hcy 在正常参考范围对颈动脉斑块发生的风险影响, 确定其风险阈值。**方法** 选取 2020 年 1 月—2023 年 6 月于贵州医科大学附属医院体检中心行健康体检的绝经后中老年女性 1 465 例。收集患者一般情况、血液生化指标和颈动脉超声指标, 采用多因素 Logistic 回归分析探讨 Hcy 与颈动脉斑块的关联。利用受试者工作(ROC)曲线确定正常同型半胱氨酸绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的 Hcy 截断值。**结果** 1 465 例研究对象中有颈动脉斑块 644 例(43.96%)。斑块者年龄、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油、Hcy 均高于非斑块者, 高密度脂蛋白胆固醇低于非斑块者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄($OR=1.097$, $95\%CI=1.059\sim1.135$)、收缩压($OR=1.021$, $95\%CI=1.010\sim1.033$)、低密度脂蛋白胆固醇($OR=1.871$, $95\%CI=1.066\sim3.281$)、高密度脂蛋白胆固醇($OR=0.568$, $95\%CI=0.387\sim0.835$)和 Hcy($OR=1.153$, $95\%CI=1.075\sim1.236$)是绝经后中老年女性发生颈动脉斑块的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, $Hcy \geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ 是预测正常范围 Hcy 绝经后中老年女性患颈动脉斑块的最佳截断值, ROC 曲线下面积为 0.605, 特异度为 75.8%, 灵敏度为 40.4%。**结论** Hcy 是绝经后中老年女性发生颈动脉斑块的独立影响因素, 且 $Hcy \geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ 是预测绝经后中老年女性在其正常水平内发生颈动脉斑块的最佳截断值。这一阈值为临床评估绝经后中老年女性颈动脉斑块风险提供重要参考。

【关键词】 颈动脉斑块; 颈动脉狭窄; 绝经后女性; 同型半胱氨酸; 阈值**【中图分类号】** R 543.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0677

A Threshold Study of Carotid Plaque Risk in Postmenopausal Middle-aged Women with Normal Homocysteine

LU Ran¹, WU Chunyan¹, XU Haina¹, AN Miaomiao², WU Baoqin², LAI Jun², RAN Limei^{1, 2*}

1.The Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Diseases Control, Ministry of Education, School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

2.Health Management Center, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University Guiyang, Guiyang 550004, China

*Corresponding author: RAN Limei, Chief physician; E-mail: Ranlimei@yeah.net

【Abstract】 Background Carotid plaque is an important early predictive signal of clinical carotid atherosclerosis, the association between homocysteine (Hcy) and carotid plaque is well recognized, however, the correlation between Hcy and carotid plaque in postmenopausal middle-aged women is not clearly established. **Objective** To analyze the impact of Hcy within the normal reference range on the risk of carotid plaque in postmenopausal middle-aged women and determining the risk threshold. **Methods** A total of 1 465 postmenopausal women who underwent health examinations at the Affiliated Hospital

基金项目: 中国健康促进基金会博士联盟项目; 贵州医科大学附属医院院内课题项目(2021-GMHCT-011); 贵阳市科技计划项目(筑科合同【2022】-4-2-1)

引用本文: 卢然, 吴春艳, 许海娜, 等. 正常同型半胱氨酸绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的阈值研究[J]. 中国全科医学, 2023. [Epub ahead of print]. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0677. [www.chinagp.net]

LU R, WU C Y, XU H N, et al. A threshold study of carotid plaque risk in postmenopausal middle-aged women with normal homocysteine [J]. Chinese General Practice, 2023. [Epub ahead of print].

© Chinese General Practice Publishing House Co., Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

of Guizhou Medical University between January 2020 and June 2023 were randomly selected. The general information, blood biochemical indicators, and carotid ultrasound indicators of patients were collected, and multivariate Logistic regression analysis was used to explore the association between Hcy and carotid plaque. The cutoff value of Hcy for predicting the risk of carotid plaque in postmenopausal middle-aged women with normal Hcy range was determined by plotting receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Six hundred and forty-four (43.96%) out of 1 465 study subjects had carotid artery plaques. Age, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), and Hcy were higher in the plaque group than in the non-plaque group, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than in the non-plaque group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age ($OR=1.097$, $95\%CI=1.059-1.135$), SBP ($OR=1.021$, $95\%CI=1.010-1.033$), LDL-C ($OR=1.871$, $95\%CI=1.066-3.281$), HDL-C ($OR=0.568$, $95\%CI=0.387-0.835$) and Hcy ($OR=1.153$, $95\%CI=1.075-1.236$) were independent risk factors for carotid plaque in postmenopausal middle-aged women. ROC curve analysis indicated that $Hcy \geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ was the optimal cutoff value for predicting carotid plaque in postmenopausal middle-aged women within normal Hcy range, with area under curve (AUC) of 0.605, specificity of 75.8% and sensitivity of 40.4%. **Conclusion** Hcy is an independent risk factor for carotid plaque in postmenopausal middle-aged women, and $Hcy \geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ is the optimal cutoff value for predicting carotid plaque in postmenopausal middle-aged women with normal Hcy. This threshold may provide an important reference for clinical assessment of carotid plaque risk in postmenopausal middle-aged women.

【Key words】 Carotid plaques; Carotid Stenosis; Postmenopause; Homocysteine; Threshold

颈动脉内中膜厚度和颈动脉斑块的形成是导致颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)存在和进展的一种可靠标志^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是人体所需要的必需氨基酸蛋氨酸,其主要来源于膳食蛋白质^[2], Hcy升高可导致颈动脉内膜中层增厚、斑块形成,进而造成管腔狭窄,增加心脑血管疾病的风险^[3]。研究显示中老年女性在绝经后,体内雌激素水平急剧下降,影响代谢功能,使得Hcy水平和高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)的患病率显著升高^[4]。大量流行病学研究显示,在中老年人群中HHcy是导致动脉粥样硬化及其相关疾病的重要独立危险因素,从而使中老年女性绝经后患心血管疾病的发病风险急剧增加^[5-9]。研究表明女性绝经后颈动脉斑块的风险比绝经前高1.9倍以上^[10],但是目前正常范围Hcy对绝经后中老年女性颈动脉斑块的影响研究尚少。因此,本研究通过颈动脉超声检测斑块的发生,探讨绝经后中老年女性正常范围Hcy与颈动脉斑块的关系,为绝经后中老年女性心脑血管的预防和风险筛查提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用随机抽样选取2020年1月—2023年6月于贵州医科大学附属医院体检中心行健康体检的绝经后中老年女性1 465例。纳入标准:(1)年龄45~65岁;(2)停经12个月及以上;(3)体检资料完整,同时行血清Hcy检查和颈动脉超声检查;(4) $Hcy<15 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:(1)有脑卒中或短暂性脑缺血发作史;(2)冠状动脉粥样硬化病史;(3)肝、肾功能不全、血脂

异常、贫血和恶性肿瘤病史;(4)糖尿病、高血压病史;(5)近半年使用激素(MHT)、叶酸、维生素B6、维生素B12或相关保健品。本研究通过贵州医科大学附属医院伦理委员会审核批准(2023170K),所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生化指标检测:夜间禁食12 h,专业技术人员次日清晨采集受试者肘前区静脉血3~5 mL置于EDTA抗凝管,保存温度为4℃,于1 h内进行离心获取血浆标本。Hcy采用酶循环法检测(试剂盒:美康生物科技股份有限公司);血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)采用酶比色法检测(试剂盒:上海罗氏诊断产品有限公司),严格参照说明书进行操作。所有标本应用Cobas c702全自动生化分析仪测定,由同一组专业检验师操作。以Hcy水平 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 为HHcy^[11]。根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[12],以 $TC \geq 6.2 \text{ mmol/L}$ 为高TC血症, $TG \geq 2.3 \text{ mmol/L}$ 为高TG血症, $LDL-C \geq 4.1 \text{ mmol/L}$ 为高LDL-C血症, $HDL-C<1.0 \text{ mmol/L}$ 为低HDL-C血症。

1.2.2 颈动脉斑块检查:采用迈瑞DC-8EXP多普勒超声机,变频探头,频率:3~12 MHz。检查前嘱受试者采取平躺仰卧位,静息10 min,将颈部检查部位完全暴露,依次扫描左右两侧颈总动脉和颈动脉分叉,主要测量颈动脉分叉前后1 cm处管腔内中膜和外膜之间的垂直距离,重复测量3次,选取平均值为颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)。将颈动脉斑块定义为局部隆起突出于动脉管腔 $>0.5 \text{ mm}$ 或超过环绕IMT值的50%或 $IMT>1.5 \text{ mm}$ ^[13]。

1.2.3 人体测量学指标检测：身高和体质量测量前，进行电子身高体重计（深圳双佳电子科技有限公司）校准。嘱受试者清晨空腹，排空大小便，穿轻薄服装，脱下鞋子、帽子，直立于测量仪；测身高时嘱受试者双目直视前方，双上肢自然下垂。误差范围低于 0.1%。读取数目时身高以 cm 为单位，体质量以 kg 为单位，精确 0.1。BMI=体质量(kg)/身高²(m)。

血压采用欧姆龙血压测量仪（欧姆龙健康医疗事业株式会社，BP-203RVIII C）测量，测量前检查仪器是否完好。嘱受试者在安静、温湿度适宜环境中休息 5~10 min 后再测量，以 mmHg 为单位。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析，定量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用成组 *t* 检验；采用多因素 Logistic 回归分析探讨 Hcy 对颈动脉斑块的影响；绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析 Hcy 对颈动脉斑块的预测价值。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料分析

1 465 例研究对象平均年龄 (58.5 ± 4.6) 岁，有颈动脉斑块 644 例 (43.96%)。斑块者和非斑块者 BMI 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；斑块者年龄、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、Hcy 均高于非斑块者，HDL-C 低于非斑块者，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 斑块者和非斑块者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information between plaque patients and non-plaque patients

变量	非斑块者 (<i>n</i> =821)	斑块者 (<i>n</i> =644)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	57.4 ± 4.7	59.9 ± 4.2	10.471	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 7.1	23.7 ± 3.1	1.425	0.154
SBP (mmHg)	120 ± 17	128 ± 17	9.045	<0.001
DBP (mmHg)	72 ± 10	75 ± 10	4.726	<0.001
TC (mmol/L)	5.07 ± 0.83	5.15 ± 0.94	1.776	0.003
TG (mmol/L)	1.58 ± 1.18	1.76 ± 1.14	2.927	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.16 ± 0.75	3.27 ± 0.90	2.528	0.012
HDL-C (mmol/L)	1.49 ± 0.34	1.41 ± 0.30	-4.647	0.012
Hcy (μmol/L)	10.47 ± 2.05	11.21 ± 1.99	7.008	<0.001

注：SBP=收缩压，DBP=舒张压，TC=总胆固醇，TG=三酰甘油，LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇，Hcy=同型半胱氨酸。

2.2 正常 Hcy 绝经后中老年女性发生颈动脉斑块影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生颈动脉斑块为因变量（赋值：是=1，否=0），将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析，控制混杂因素年龄、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、HDL-C，结果显示，Hcy 为绝经后中老年女性颈动脉斑块的独立影响因素 ($P<0.05$)，见表 2。为进一步研究 Hcy 与颈动脉斑块的关系，将研究人群按 Hcy 水平的四分位数分成 Q1 组 ($<9.4 \mu\text{mol/L}$) 354 例、Q2 组 ($9.4\sim 10.5 \mu\text{mol/L}$) 369 例、Q3 组 ($10.7\sim 12.39 \mu\text{mol/L}$) 376 例、Q4 组 ($\geq 12.39 \mu\text{mol/L}$) 366 例。以是否发生颈动脉斑块为因变量（赋值：是=1，否=0），Hcy 分组（赋值：Q1 组=1，Q2 组=2，Q3 组=3，Q4 组=4）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，调整混杂因素年龄、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C 后，Q2 组发生颈动脉斑块的风险是 Q1 组的 1.573 倍，Q3 组发生颈动脉斑块的风险是 Q1 组的 1.467 倍，Q4 组发生颈动脉斑块的风险是 Q1 组的 2.238 倍，见表 3。

表 2 正常 Hcy 绝经后中老年女性发生颈动脉斑块影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of carotid plaque in postmenopausal middle-aged women within normal Hcy range

因素	β	SE	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
年龄	0.095	0.014	47.530	<0.001	1.100	1.070~1.130
SBP	0.021	0.005	19.749	<0.001	1.021	1.012~1.030
DBP	-0.003	0.007	0.127	0.721	0.997	0.983~1.012
TG	-0.006	0.054	0.012	0.914	0.994	0.895~1.104
LDL-C	0.209	0.069	9.200	0.002	1.232	1.077~1.411
HDL-C	-0.565	0.196	8.305	0.004	0.568	0.387~0.835
Hcy	0.133	0.028	21.920	<0.001	1.142	1.080~1.207

表 3 Hcy 与绝经后中老年女性发生颈动脉斑块的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of carotid plaque in postmenopausal middle-aged women and Hcy

Hcy 分组	β	SE	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
Q1					1.000	
Q2	0.453	0.167	7.341	0.007	1.573	1.134~2.183
Q3	0.383	0.167	5.288	0.021	1.467	1.058~2.033
Q4	0.805	0.169	22.752	<0.001	2.238	1.607~3.116

2.3 Hcy 预测绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的价值

ROC 曲线结果显示，Hcy $\geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ 是预测绝经后中老年女性发生颈动脉斑块的最佳截断值。ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.605, $P<0.001$ ，灵敏度为 40.4%，特异度为 75.8%，见图 1。

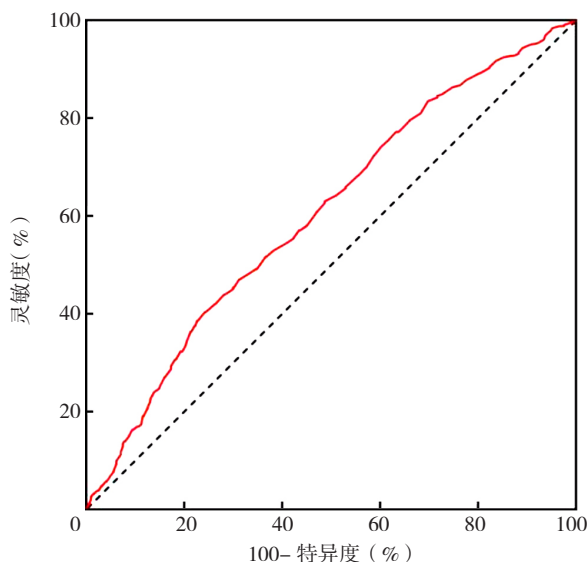


图1 Hcy 预测绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of Hcy predicting the carotid plaque risk of postmenopausal women

3 讨论

大量流行病学研究显示,女性绝经后状态是颈动脉斑块的危险因素^[14-15],本研究结果同样反映了绝经与颈动脉斑块之间的关系,即绝经后中老年女性颈动脉斑块检出率为46.4%,本研究结果低于左惠娟等^[16]研究,造成这种差异的原因可能本研究对象为健康体检人群,其Hcy均处于正常水平。本研究结果显示颈动脉斑块者女性Hcy平均水平高于非颈动脉斑块者,与其他学者研究一致^[17-18],提示Hcy与颈动脉斑块的发生有着非常密切的关系。

有研究证实颈动脉斑块的形成与年龄^[19]、Hcy^[18]、SBP^[20]、LDL-C^[21]等多种因素相关,本研究也得到同样的结果。提示随着年龄的增长,身体功能因血管生理性的逐渐改变以及各种危险因素暴露的增加,从而导致颈动脉内膜的受损,颈动脉斑块的形成,此外长时间遭受高血压病史的患者也会导致血管顺应性的降低,导致内皮细胞通透性的增加,内膜受到不同程度的损伤^[17]。而LDL-C促使颈动脉斑块的形成也被证实^[22-23],其原因为LDL-C升高会将更多的胆固醇从肝脏转移到外周组织,从而导致颈动脉斑块的形成,增加了患动脉粥样硬化的风险^[24]。此外,本研究排除了年龄、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C等因素影响后,显示正常范围Hcy水平是绝经后中老年女性的独立危险因素,与既往研究相似^[25-26]。Hcy导致颈动脉斑块的形成主要通过以下几方面解释^[27-29]:(1)Hcy引起血管内皮细胞功能障碍甚至凋亡,促进心脑血管疾病的发生;(2)Hcy引起血管平滑肌细胞的增殖和凋亡,Hcy氧化导致氧自由基的产生,促LDL-C氧化,最终

引起动脉平滑肌细胞的增生,形成闭塞性血管疾病;(3)Hcy引起氧化应激,使动脉血管壁厚度增加,动脉斑块的形成;(4)Hcy增加炎症因子的表达,导致动脉粥样硬化的形成。

本研究通过ROC曲线分析Hcy对绝经后中老年女性发生颈动脉斑块的风险,当Hcy $\geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ 时可以较好预测绝经后中老年女性颈动脉斑块的发生(AUC=0.605,特异度为75.8%,灵敏度为40.4%)。SUN等^[30]对中国2009例基线无心血管疾病的受试者随访12年后发现,Hcy $>9.47 \mu\text{mol/L}$ 的受试者其心脑血管疾病风险增加2.3倍(95%CI=1.24~4.18),最佳截点值低于本研究,分析其原因可能是SUN等^[30]研究对象包含男性和女性,男性是患颈动脉斑块的独立危险因素,男性患心脑血管疾病风险高于女性^[31],本研究对象为绝经后女性。此外,根据本研究对象的生理特性,绝经后中老年女性由于内分泌系统紊乱,身体的雌激素水平也会急剧下降,雌激素水平在Hcy代谢中起到一定调节作用,雌二醇水平的下降可能引起Hcy升高^[32-34]。绝经后中老年女性雌激素水平下降,没有了雌激素的保护,将会出现内分泌失调及神经功能降低,影响Hcy代谢从而增加绝经后中老年女性在正常Hcy范围内患颈动脉斑块风险的可能,因此本研究结果提示正常范围的Hcy同样是绝经后中老年女性患颈动脉斑块的危险因素,应加强绝经后人群Hcy水平的监测,增加颈动脉斑块筛查。但目前关于正常Hcy对颈动脉斑块的研究尚少,还需要更多大样本量的研究来明确这一问题。

本研究尚存一定的局限性:首先,本研究属于横断面研究,不能证明因果关系,样本量相对较小,后期可扩大样本量进一步研究正常Hcy水平与颈动脉斑块的关系。其次,本研究仅对体检数据和一般情况进行分析,今后的研究中增加吸烟、饮酒、体力活动等生活因素的调查。最后,本研究仅探讨了正常Hcy水平绝经后中老年女性发生颈动脉斑块风险的预测,后期可对正常Hcy中老年男性发生颈动脉斑块的风险进行研究。

综上所述,本研究显示年龄、SBP、LDL-C和Hcy均是绝经后中老年女性Hcy在正常水平内患颈动脉斑块的独立影响因素。Hcy $\geq 11.87 \mu\text{mol/L}$ 是绝经后中老年女性Hcy在其正常范围内形成颈动脉斑块的独立预测因子。本研究提示应该加强绝经后中老年女性在临床实践中Hcy监测,及时筛查、早期预防,以帮助降低由颈动脉斑块对绝经后中老年女性造成的不良影响,同时也为绝经后中老年女性心血管疾病的防治提供参考依据,进一步提高女性生存质量,从而使绝经后中老年女性心血管系统疾病发病风险有所降低。

作者贡献:卢然、冉利梅开展文章的设计与构思;卢然、吴春艳负责研究的实施,数据分析与结果的解释,

撰写论文;卢然、吴春艳、安苗苗、许海娜、吴宝勤、赖俊负责数据收集;吴宝勤、赖俊负责相关技术或材料获取支持;冉利梅负责文章的质量把控及审核、研究所需经费及论文撰写指导,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] NEZU T, HOSOMI N, AOKI S, et al. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23 (1): 18-31. DOI: 10.5551/jat.31989.
- [2] CHEN A, WU W B, GONG J, et al. Association of homocysteine with carotid atherosclerosis in hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37 (3): 227-234. DOI: 10.1038/s41371-022-00665-1.
- [3] LIU C G, SUN X H, LIN H L, et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population [J]. *Nutrition*, 2018, 53: 115-119. DOI: 10.1016/j.nut.2018.02.014.
- [4] 王园园, 黄艺舟, 宁玉梅, 等. 绝经前后女性血浆同型半胱氨酸水平及相关因素研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33 (4): 6-12. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2022.04.002.
- [5] MA Y, PENG D L, LIU C G, et al. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 37. DOI: 10.1186/s12872-017-0475-8.
- [6] WANG B R, OU Z, JIANG T, et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (11): 2746-2751. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.028.
- [7] HUANG X C, HE P Y, WU L L. Clinical significance of peptidase M20 domain containing 1 ii patients with carotid atherosclerosis [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2022, 119 (3): 372-379. DOI: 10.36660/abc.20210799.
- [8] ZHANG Z Y, FANG X H, HUA Y, et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and hypertension on the presence of early carotid artery atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (5): 1254-1262. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.037.
- [9] ZHANG Z Y, GU X, FANG X H, et al. Homocysteine and the risk of cardiovascular events and all-cause death in elderly population: a community-based prospective cohort study [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 471-481. DOI: 10.2147/TCRM.S239496.
- [10] LI Y, ZHAO D, WANG M, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis [J]. *Maturitas*, 2021, 143: 171-177. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.10.007.
- [11] 杨露, 谭梦彤, 徐璐, 等. 同型半胱氨酸水平对急性冠脉综合征患者预后及出血风险的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12 (1): 31-34, 38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.01.08.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16 (1): 15-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.01.006.
- [13] TOUBOUL P J, HENNERICI M G, MEAIRS S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23 (1): 75-80. DOI: 10.1159/000097034.
- [14] IEAMTAIRAT P, SOONTRAPA S, KAEWRUDEE S, et al. Difference in carotid intima-media thickness between pre and postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2019, 26 (1): 39-44. DOI: 10.1097/GME.0000000000001159.
- [15] ZHOU Y, WANG D D, YANG X, et al. Effect of menopausal status on carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque in Chinese women generation population [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8076. DOI: 10.1038/srep08076.
- [16] 左惠娟, 邓利群, 王锦纹, 等. 高血压患者部分血脂指标与颈动脉斑块的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30 (6): 507-512. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2022.06.008.
- [17] ZHAO X X, BO L J, ZHAO H W, et al. Descriptive study of the relationship between the subclinical carotid disease and biomarkers, carotid femoral pulse wave velocity in patients with hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40 (3): 274-280. DOI: 10.1080/10641963.2017.1368537.
- [18] 邓宇鲲, 闫冰, 陈涛, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块相关性的研究[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29 (5): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.05.012.
- [19] 毕媛, 覃玉, 苏健, 等. 江苏省心血管病高危人群颈动脉斑块流行及影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40 (11): 1432-1438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.11.017.
- [20] 李婧, 林松柏. 同型半胱氨酸与绝经后女性颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *实用预防医学*, 2020, 27 (6): 696-698.
- [21] EL KHOUDARY S R, CEPONIENE I, SAMARGANDY S, et al. HDL (high-density lipoprotein) metrics and atherosclerotic risk in women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (9): 2236-2244. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311017.
- [22] QIN P, SHI J, CAO L M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio and carotid intima-media thickness: a cohort study in China [J]. *Lipids*, 2021, 56 (1): 59-68. DOI: 10.1002/lipd.12274.
- [23] 郭丹丹, 曹丽, 张凯, 等. 中老年女性颈动脉斑块发生及稳定性相关危险因素分析[J]. *天津医药*, 2021, 49 (7): 719-722. DOI: 10.11958/20203242.
- [24] TRAN C T, FELBER MEDLIN L, LAMA N, et al. Biological and functional changes in healthy adult smokers who are continuously abstinent from smoking for one year: protocol for a prospective, observational, multicenter cohort study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019, 8 (6): e12138. DOI: 10.2196/12138.
- [25] 刘元伟, 张治芬, 黄坚, 等. 女性绝经状态与同型半胱氨酸和纤维蛋白原的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35 (24): 4788-4791. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.24.046.

- [26] 刘国荣, 徐永平, 陈伟彬. 血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 285-287. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.016.
- [27] 易梦阳, 谭俊晖, 张爱爱, 等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化机制的研究进展[J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2018, 34(10): 56-60. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1492.2018.10.020.
- [28] PARK J H, SONG J S, CHOI S T. Increased carotid intima-media thickness (IMT) in hyperuricemic individuals may be explained by hyperhomocysteinemia associated with renal dysfunction: a cross-sectional study [J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(37): e237. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e237.
- [29] CHEN P H, LIU H C, LU M L, et al. Homocysteine, rather than age of onset, is a better predictor for cognitive function in older adults with bipolar disorder [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2019, 34(10): 1473-1480. DOI: 10.1002/gps.5156.
- [30] SUN Y, CHIEN K L, HSU H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. Circ J, 2009, 73(8): 1423-1430. DOI: 10.1253/circj.ej-08-1077.
- [31] 生士凤, 陈静锋, 王佑翔, 等. 正常高值血压人群颈动脉斑块的相关因素[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(10): 950-955. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2022.10.011.
- [32] KELLER A C, KLAWITTER J, HILDRETH K L, et al. Elevated plasma homocysteine and cysteine are associated with endothelial dysfunction across menopausal stages in healthy women [J]. J Appl Physiol, 2019, 126(6): 1533-1540. DOI: 10.1152/japplphysiol.00819.2018.
- [33] 胡平, 王嵩明, 宋志琴, 等. 雌二醇屈螺酮片对绝经后女性血清中同型半胱氨酸的影响[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(7): 559-562. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2015.07.010.
- [34] CHIKWATI R P, MAHYOODEEN N G, JAFF N G, et al. Cardiometabolic disease risk factors in pre- and postmenopausal women from four sub-Saharan African countries: a cross-sectional study [J]. Maturitas, 2023, 172: 60-68. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.04.005.
- (收稿日期: 2023-07-20; 修回日期: 2023-10-28)
(本文编辑: 贾萌萌)